

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.09.014

论著·案例分析

学龄期男孩发热、全身疼痛并肺部多发结节

邓小鹿 王霞 张慈柳 唐幸 尹飞

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南长沙 410008)

1 病例介绍

患儿,男,9岁,因左下肢疼痛5 d,发热、全身疼痛2 d入院。患儿于入院前5 d从5级楼梯摔下后出现左下肢疼痛,局部无肿胀,未就诊,入院前3 d左下肢疼痛加重,并出现左下肢肿胀,当地医院行左下肢X片未见异常,治疗(具体不详)后疼痛无好转;入院前2 d出现发热,体温最高39℃,同时诉全身疼痛,并出现全身小疱疹、不伴瘙痒,当地诊所给予输液治疗(具体不详),患儿仍反复高热,并出现间断胡言乱语,查血压155/93 mm Hg,肺部CT示双肺多发结节;肾上腺CT示左肾上腺明显增粗、嗜络细胞瘤可能。为进一步诊疗转我院。患儿既往体健,家族中无特殊病史。

入院体查:体温38℃,脉搏145次/min,呼吸42次/min,血压86/44 mm Hg,体重26 kg,神志模糊,全身皮肤散在斑丘疹及疱疹、部分结痂(图1),全身浅表静脉显露,全身触痛,舌右侧见2×0.5 cm大小溃疡、白色脓苔覆盖(图2),双扁桃体Ⅱ度,颈抗,三凹征明显,双肺呼吸音粗,未闻及啰音,心率145次/min,心音有力,无杂音,腹平,腹肌紧张,肝脾扪诊不满意(触痛明显),左下肢强迫伸直位、膝盖以下肿胀明显、皮肤无红肿,左膝及左踝关节肿胀并活动障碍(图3),毛细血管充盈时间2 s,双膝反射未引出,双侧巴氏征阴性。入院后血常规示:WBC $9.1 \times 10^9/L$, N $6.5 \times 10^9/L$ (72.9%), L 10.7%, M

15%, PLT $60 \times 10^9/L$, Hb 正常;血生化检查示:白蛋白22.8 g/L(正常值40~55 g/L),谷丙转氨酶101.5 U/L(正常值9~50 U/L),谷草转氨酶333.0 U/L(正常值15~40 U/L),尿素13.55 mmol/L(正常值2.9~7.14 mmol/L),尿酸484.7 μmol/L(正常值142~416 μmol/L),甘油三酯2.49 mmol/L(正常值0.52~1.56 mmol/L),乳酸脱氢酶625 U/L(正常值109~245 U/L),肌酸激酶5584.8 U/L(正常值24~190 U/L),肌酸激酶同工酶186.1 U/L(正常值<24 U/L),肌红蛋白455 μg/L(正常值<70 μg/L),血钠、血钙均降低。DIC全套:凝血酶原时间19.4 s(正常值10~16 s),活化部分凝血活酶时间>180 s(正常值25~43 s),凝血酶时间>240 s(正常值14~21 s),纤维蛋白原7.54 g/L(正常值2~4 g/L),血浆纤维蛋白(原)降解产物40.1 mg/L(正常值0~5 mg/L),D-二聚体1.11 mg/L(正常值0~0.5 mg/L)。CRP 348 mg/L(正常值0~8 mg/L),PCT >100 ng/mL(正常值0~0.1 ng/mL),铁蛋白710.9 ng/mL(正常值30~400 ng/mL)。胸、腹盆腔CT平扫增强三维成像:两肺多发斑片及结节,病变性质待定;脾大(图4)。腹部B超:双肾肾实质病变(A级)。磁共振颅脑平扫增强未见明显异常。双膝关节正侧位片:左股骨下端干骺端内缘见1.7 cm×1.2 cm密度减低灶,边缘欠清晰,见骨质硬化。彩超:左侧膝关节髌上囊可见积液暗区,透声可,暗区较大前后径8.3 mm,滑膜可见不均匀增厚,较厚处4.5 mm。

[收稿日期] 2016-04-29; [接受日期] 2016-06-17

[作者简介] 邓小鹿,女,博士,主治医师。

[通信作者] 王霞,女,博士,副主任医师。



图1 全身皮肤散在斑丘疹及疱疹，部分结痂



图3 左踝关节肿胀并活动障碍，浅表静脉显露



图2 舌右侧见2 cm×0.5 cm 大小溃疡，白色脓苔覆盖

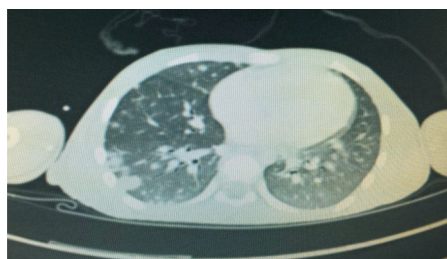


图4 肺CT平扫增强三维成像：两肺多发斑片及结节

2 诊断思维

学龄期男性患儿，既往体健，左下肢外伤后出现发热、全身疼痛，全身浅表静脉显露，全身多发疱疹，舌部可见溃疡及脓苔，左膝关节及踝关节肿胀明显，肺部CT示多发结节，迅速出现休克并多器官功能障碍（肺、胃肠、凝血、肝、中枢神经系统）。患儿起病急，进展迅速，病灶累及多器官，呈播散性特征。从肺部多发结节样病灶考虑诊断，常见的病因有支气管-肺感染性病变（如金黄色葡萄球菌、结核杆菌）、肿瘤、尘肺、结缔组织病、结节病、间质性肺疾病，其他：如肺栓塞性病变、肺泡微石症等^[1]。结节病可有弥漫性小结节，但多伴有肺门和纵隔淋巴结肿大，可帮助鉴别。本例患儿既往没有基础疾病，且病情进展迅速，肿瘤性疾病可能性小，感染性疾病可能性大。患儿既往无发热、盗汗、乏力和纳差等结核中毒症状，体重增长良好，无结核接触史，结核感染不作为首选考虑。舌部有明显的感染灶，患儿左下肢外伤后虽然无骨折及皮肤破损，但外伤后迅速发病，且局部肿胀并活动障碍，因此，舌部也极有可能是原发感染灶。如果原发感染灶为舌部，结合患儿全身浅表静脉显露且肺

部多发结节，需要考虑 Lemierre 综合征（Lemierre syndrome, LS）可能，又称咽峡后脓毒症，是继发于急性口咽感染的一种并不常见但有潜在致命危险的临床综合征^[2]。LS 最常见的致病菌为坏死梭菌（占81.7%），在宿主局部免疫功能受损的情况下，口咽部的定植菌通过受损黏膜，经咽旁间隙蔓延，或由淋巴循环、扁桃体静脉系统侵入颈内静脉，形成感染性栓塞性静脉炎，继而局部或全身播散导致化脓性感染及败血症。菌栓首先进入肺循环，表现为肺部脓毒性栓塞、肺脓肿、胸腔积液、脓胸^[3]。如菌栓进入体循环，可引起关节炎、化脓性骨髓炎等多部位感染。需要进一步完善颈内静脉彩超和血培养以明确诊断。如果原发感染灶为左下肢外伤所致，需考虑急性血源性骨髓炎可能，且皮肤及肺部多发结节样病灶，则需要考虑金黄色葡萄球菌感染，进一步需要血培养及骨髓培养及肿胀部位穿刺液培养以明确。患儿入院前存在血压升高及肾上腺CT提示肾上腺肿胀，但我院复查的CT没有显示肾上腺受累，且血压呈低血压状态，为感染性休克表现，不考虑嗜铬细胞瘤。患儿外院的一过性血压高考虑为病情初期的应激反应，入院时散在皮下结节和全身小疱疹、肺部结节，考虑为没有成熟的脓肿。

3 进一步检查

患儿入院时全身触痛拒绝触摸,治疗3d后全身触痛缓解,腹部触诊发现腹壁多发皮下结节,完善体表肿块B超:下腹壁多发肿块。脓肿?血肿?由于患儿肺部多发结节、全身静脉显露,LS不能排除,行颈静脉及四肢深部动静脉彩超、心脏彩超明确有无栓塞,均未见血管栓塞,而且细菌培养为金黄色葡萄球菌,非LS最常见的致病菌:坏死梭菌,因此无LS依据。患儿左下肢肿胀明显,完善CT及MRI明确受累组织及范围。CT左胫腓骨、左膝关节平扫增强三维成像:左膝关节及左小腿软组织改变,考虑感染性病变,左股骨下段干骺端右后方局限性骨质凹陷,考虑局限性骨脓肿可能。磁共振左小腿平扫增强:左小腿肌肉间见斑片状长T1长T2信号,增强后可见不均匀条状强化,左胫骨骨髓可见斑片状强化,左小腿肿胀,考虑为感染性病变(图5)。综上,考虑骨髓炎可能,行左胫骨诊断性穿刺,抽吸出暗红色血性液体及黄色油状物,白细胞2+/HP,红细胞3+/HP,脓球2+/HP,多核95%,单核5%。血培养及骨髓培养均提示革兰氏阳性球菌。为明确骨髓炎累及范围,行SPECT全身骨扫描:左侧胫腓骨骨质代谢异常,性质待定。骨髓细胞学检查:个别粒细胞可见空泡改变,血片:白细胞分布增加,个别粒细胞可见空泡改变。



图5 磁共振左小腿平扫增强 左小腿肌肉间见斑片状长T1长T2信号(箭头所示),增强后可见不均匀条状强化,左胫骨骨髓可见斑片状强化,左小腿肿胀,考虑感染性病变。

4 最后诊断

血培养、骨髓培养、左胫骨骨髓下穿刺液培养均为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, MRSA);头孢西丁筛查实验阳性,苯唑西林耐药,利奈唑胺、万古霉素、替加环素、莫西沙星敏感。诊断为脓毒血症(耐甲氧西林金黄色葡萄球菌),脓毒性休克,多器官功能障碍综合征,金黄色葡萄球菌播散感染,金葡菌肺炎,化脓性骨髓炎(左胫骨),化脓性肌炎,化脓性关节炎(左膝关节),舌溃疡。

5 临床经过

入院后立即给予扩容+多巴胺升压,万古霉素(入院第1天至入院第16天)+美罗培南(入院第1天至入院第5天,细菌培养明确后停用)抗感染,以及多器官功能支持等对症治疗。入院第3天血压恢复正常,神志转清,全身疼痛缓解,但仍反复高热,白细胞计数及中性粒细胞比例进行性增高,入院第4天WBC $26.8 \times 10^9/L$ 、N $23.5 \times 10^9/L$ (72.9%),左下肢肿胀加重并出现红肿(图6),入院第6天行左胫骨骨髓炎病灶清除及持续冲洗引流,PCT逐日下降,血小板上升至正常,但仍反复寒战高热,皮下及肺部结节增多。于入院第8天加用利奈唑胺治疗,体温和CRP逐日下降,入院第16天出现血压增高及尿蛋白阳性,停用万古霉素,体温于入院后第24天恢复正常,皮下结节和肺部结节逐日减少并消失,利奈唑胺治疗两个月,患儿痊愈停药。



图6 入院第4天,左下肢肿胀加重并出现红肿

6 讨论

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)定义为携带 *mecA* 基因的金葡萄菌和/或苯唑西林 MIC ≥ 4 mg/L 的金葡萄菌。MRSA 确认则必须用头孢西丁: 纸片法抑菌环 ≤ 21 mm 或微量稀释法最低抑菌浓度(MIC) ≥ 8 mg/L^[4]。1998年, Herold等^[5]报道了第1例无任何危险因素的儿童社区获得性(community-acquired, CA) MRSA 病例, 此后报道的致死性 CA-MRSA 感染, 病情凶险, 给治疗带来极大困难。MRSA 能产生大量毒力因子, 包括超抗原、黏附素、溶血素和杀白细胞毒素, 它们与 MRSA 的发病机制密切相关^[6]。CA-MRSA 感染中 80%~90% 为皮肤和软组织感染, 少数可为坏死性肺炎、坏死性筋膜炎、骨髓炎、血流感染等严重感染。

美国感染病学会 2011 年首次发布关于 MRSA 感染的治疗指南, 针对临床实践中某些在成人及儿童患者中常见的 MRSA 感染相关综合征提供治疗建议^[7]。之后中华医学会也发布了《耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识》^[8]。对于血流感染的儿童患者, 推荐万古霉素静脉滴注: 每次 15 mg/kg、每 6 h 1 次, 依据感染来源、血管内是否存在感染及有无迁徙病灶等, 推荐疗程为 2~6 周。克林霉素或利奈唑胺不推荐用于感染性心内膜炎或血流感染的患者, 只是在个别情况下如血流感染快速清除并且无血管内感染灶时可考虑使用。对于血流感染的儿童患者, 无足够资料支持常规联合应用利福平或庆大霉素, 是否联合用药应根据病情个体化调整。对于儿童肺炎患者, 推荐用万古霉素等糖肽类抗生素或利奈唑胺。对于儿童急性血源性 MRSA 骨髓炎和化脓性关节炎患者, 主要治疗方法为尽可能实施手术清创及软组织脓肿引流; 推荐静脉滴注万古霉素, 确切的疗程应个体化, 但化脓性关节炎疗程至少 3~4 周, 骨髓炎至少 4~6 周。

在一项对 368 例葡萄球菌感染患儿(含 36 例金黄色葡萄球菌播散感染患儿)的研究中发现, 闭合性钝伤是短暂关节/骨/软组织感染后出现迅速血流感染的诱发因素^[9]。回顾本病例, 患者在闭合性钝伤后出现高热、肢体疼痛、皮下结节、肺部结节, 入院后 24 h 内采血、培养示 MRSA 感染, 符合 CA-MRSA 的诊断。同时已达到金黄色葡

萄球菌播散感染(disseminated staphylococcus aureus infection, DSAI)的诊断标准。DSAI 是 2 个或以上非相邻器官感染金葡萄菌和/或至少一种无菌体液培养出金葡萄菌^[9]。根据指南, 万古霉素是治疗 MRSA 血流感染和骨髓炎的首选药物且可以单独使用, 但是数据显示万古霉素的骨渗透性以及动物实验中的有效性欠佳, 单独使用万古霉素对儿童社区获得性 MRSA 重症感染疗效不足^[10]。耐万古霉素金黄色葡萄球菌在多个国家及地区都已有报道。利奈唑胺为全合成噁唑烷酮类抗菌药, 主要作用于革兰阳性球菌包括金葡萄菌及 MRSA。利奈唑胺为抑菌剂, 在感染的骨骼、肺部及皮肤中有较好的药物浓度, 除抗菌作用外, 尚可抑制 CA-MRSA 产生杀白细胞毒素。因此, 应强调根据药敏结果合理联合用药, 以达到更佳的疗效并控制耐药问题。本例选用利奈唑胺联合万古霉素是根据患儿对治疗的反应和受累组织脏器而被迫为之。该患儿的血液、骨髓及骨髓炎部位穿刺液培养均为 MRSA, 存在脓毒血症及多组织部位受累(肺、关节、肌肉), 给予万古霉素抗感染治疗并行左胫骨骨髓炎病灶清除+灌洗术, 虽然血压及血小板恢复正常, 但反复寒战高热, 肺部及皮下结节有增多趋势, 白细胞及中性粒细胞进行性增高, CRP 居高不下。根据药物在不同组织的分布, 利奈唑胺组织浓度高(肺、关节、肌肉), 万古霉素血浓度高(脓毒血症), 故考虑联合用药; 而加用利奈唑胺治疗后, 体温和 CRP 逐日下降, 皮下结节和肺部结节逐日减少并消失。提示对于金葡萄菌播散性感染, 需注意治疗药物的血药浓度及组织浓度, 必要时需联合用药方能取得满意疗效。

7 结语

临床医师应该提高对社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染引起的播散感染的认识, 皮肤定植的金葡萄菌乘虚侵入也可导致重症 CA-MRSA 感染, 儿童 CA-MRSA 除了可引起皮肤软组织感染外, 也可引起肺结节病、骨髓炎和败血症, 对于存在脓毒血症及全身组织多发播散性病灶的患儿, 需及时给予病灶清除术, 必要时可联用血浓度高的万古霉素和组织浓度高的利奈唑胺治疗, 早期、正确诊断, 予以正确的抗感染治疗可以提高患者的治愈率。

[摘要] 9岁男孩,左下肢外伤后疼痛5 d,发热、全身疼痛2 d入院。当地医院行左下肢X片未见异常,肺部CT示双肺多发结节,肾上腺CT示左肾上腺明显增粗,并出现全身小疱疹及间断胡言乱语,血压升高达155/93 mm Hg,疑诊嗜络细胞瘤转入我院。入院时血压86/44 mm Hg,全身皮肤散在斑丘疹及疱疹,全身触痛并浅表静脉显露,舌右侧白色脓苔覆盖,腹肌紧张,左下肢未见皮肤破损,强迫伸直位,膝关节以下肿胀明显,实验室检查发现血小板降低,低蛋白血症并肌酶大幅升高。CRP 348 mg/L, PCT >100 ng/mL,胸腹盆腔CT:两肺多发斑片及结节,脾大。左膝关节、左胫骨骨髓下穿刺液、血培养及骨髓培养均为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。给予抗休克,万古霉素抗感染,左胫骨骨髓炎病灶清除及持续冲洗引流等治疗,仍反复寒颤高热,皮下及肺部结节增多,于入院后第8天加用利奈唑胺治疗后体温于入院后第24天恢复正常,皮下结节和肺部结节逐日减少并消失,疗程共两个月、痊愈停药。

[中国当代儿科杂志, 2016, 18(9): 857-861]

[关键词] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 播散感染; 肺部多发结节; 儿童

Fever, generalized pain, and multiple pulmonary nodules in a school-aged boy

DENG Xiao-Lu, WANG Xia, ZHANG Ci-Liu, TANG Xing, YIN Fei. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Wang X, Email: wangxiachen@163.com)

Abstract: A 9-year-old boy was admitted to Xiangya Hospital due to pain after trauma in the left lower limb for 5 days and fever with generalized pain for 2 days. The results of X-ray of the left lower limb were normal. Pulmonary computed tomography (CT) showed multiple pulmonary nodules in both lungs. Adrenal CT showed marked enlargement of the left adrenal gland. The patient also experienced generalized herpes and intermittent delirium and had a blood pressure up to 155/93 mm Hg. He was transferred to our hospital with a suspected diagnosis of pheochromocytoma. On admission, the patient had a blood pressure of 86/44 mm Hg, sporadic maculopapule and herpes, touch-evoked pain, exposure of superficial veins, white pus coating on the right side of the tongue, and tension in the abdominal muscle. No skin damage was observed in the left lower limb, and the patient was forced to be in the extending position and experienced significant swelling below the knees. Laboratory examination showed a reduction in platelet count, hypoproteinemia, a significant increase in creatase, a C-reactive protein level of 348 mg/L, and a procalcitonin level of >100 ng/mL. Thoracoabdominal and pelvic CT showed multiple patchy and nodular lesions in both lungs, which had an undetermined nature, as well as an enlarged spleen. The tests of puncture fluid from the left knee joint and the periosteum of the left tibia, blood culture, and bone marrow culture all showed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. The patient was given anti-shock treatment, anti-infective therapy with vancomycin, debridement and continuous irrigation/drainage of osteomyelitis lesions in the left tibia, but the patient still experienced recurrent shivering and severe fever and increased subcutaneous and pulmonary nodules. Linezolid was added on day 8 after admission, and the patient's body temperature returned to normal on day 24 after admission. Subcutaneous and pulmonary nodules were gradually reduced and disappeared. The patient was treated for 2 months and then evaluated as cured.

[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(9): 857-861]

Key words: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Disseminated infection; Multiple pulmonary nodules; Child

[参 考 文 献]

- [1] 刘辉国, 徐永健. 肺部多发结节性病变的诊断思路[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(13): 995-996.
- [2] Anton E. Lemierre syndrome caused by *Streptococcus pyogenes* in an elderly man[J]. Lancet Infect Dis, 2007, 7(3): 233.
- [3] Chirions JA, Lichtstein DM, Garcia J, et al. The evolution of Lemierre syndrome: report of 2 cases and review of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 2002, 81(6): 458-465.
- [4] 陆权. 儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的治疗对策[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(1): 10-13.
- [5] Herold BC, Immergluck LC, Maranan MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk[J]. JAMA, 1998, 279(8): 593-598.
- [6] Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantone-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence[J]. Emerg Infect Dis, 2003, 9(8): 978-984.
- [7] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious disease society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18-55.
- [8] 中华医学会甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染治疗策略专家组. 中华医学会感染与抗菌微生物治疗策略高峰论坛: 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染的治疗策略—专家共识[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(6): 401-416.
- [9] Mandal K, Roy A, Sen S, et al. Disseminated staphylococcal disease in healthy children—experience from two tertiary care hospitals of West Bengal[J]. Indian J Pediatr, 2014, 81(2): 133-137.
- [10] Creel AM, Durham SH, Benner KW, et al. Severe invasive community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in previously healthy children [J]. Pediatr Crit Care Med, 2009, 10(3): 323-327.

(本文编辑: 俞燕)